

# Hypnos en Thanatos: de tijdelijke en de eeuwige slaap

AFSCHEIDSREDE DOOR PROF. DR. A.M.L. COENEN

Radboud Universiteit Nijmegen



## AFSCHEIDSREDE PROF. DR. A.M.L. COENEN



De goddelijke tweeling Hypnos en Thanatos symboliseren de slaap en de dood, verschijnselen die uitwendig veel op elkaar lijken, maar inwendig sterk verschillen. Het onderzoek van Ton Coenen heeft zich vooral gericht op het onderzoek van de hersenenactiviteit van deze toestanden. Deze hersenenactiviteit is af te

leiden uit het elektro-encephalogram (EEG). Het EEG discrimineert goed tussen diverse toestanden van het brein en is daarmee uitermate bruikbaar om onder meer de toestand van slaap te onderzoeken. Een aantal veronderstellingen met betrekking tot de functie van slaap komen in deze rede aan bod, evenals een aantal kenmerken van slaap.

De laatste tijd is Coenen meer en meer bezig met Thanatos, de god van de dood. Hij heeft het EEG ingezet bij onderzoek naar humane methoden om een dier te doden. Met medewerkers heeft hij een verbeterde versie van de traditionele gasverdovingstechniek (de verstikkingsmethode) voor pluimvee ontworpen. Momenteel is de groep bezig om de (veel vaker gebruikte) elektrische bedwelmingstechniek aan een nader onderzoek te onderwerpen.

Prof. dr. A.M.L. Coenen (1943) neemt met deze rede afscheid als hoogleraar Biologische Psychologie bij het Nijmeegs Instituut voor Cognitie en Informatie (NICI) van de Radboud Universiteit Nijmegen. Hij verrichtte onderzoek naar de relatie tussen hersenen en gedrag en heeft zich met EEG-onderzoek vooral gericht op verschijnselen als slaap, epilepsie en dood. Coenen is gasthoogleraar aan de Jagiellonen Universiteit in Kraków (Polen) en aan de Atma Jaya Universiteit in Jakarta (Indonesië).

HYPNOS EN THANATOS: DE TIJDELIJKE EN DE EEUWIGE SLAAP



## **Hypnos en Thanatos: de tijdelijke en de eeuwige slaap**

*Rede in verkorte vorm uitgesproken bij het aftreden als hoogleraar Biologische psychologie aan de Faculteit der Sociale Wetenschappen van de Radboud Universiteit Nijmegen op vrijdag 29 februari 2008*

**door prof. dr. A.M.L. Coenen**

Vormgeving en opmaak: Nies en Partners bno, Nijmegen

Fotografie omslag: Bert Beelen

Drukwerk: Thieme MediaCenter Nijmegen



ISBN 978-90-9022860-0

© Prof. dr. A.M.L. Coenen , Nijmegen, 2008

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar worden gemaakt middels druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyrighthouder.

*Mijnheer de rector magnificus, geachte aanwezigen,*

Op deze bijzondere dag, 29 februari 2008, wil ik u meenemen naar een bijzondere wereld: de mythologische onderwereld. In de onderwereld heerst de godin van de nacht, Nyx, die ervoor zorgt dat de duisternis van de nacht onherroepelijk op het licht van de dag volgt (Figuur 1). De nacht is niet alleen haar domein maar ook dat van haar twee gevleugelde zonen, Hypnos, de god van de slaap, en Thanatos, de god van de dood<sup>1</sup>. Door de onderwereld stroomt de rivier de Lethe en op haar zandige oevers bloeien papavers. Als Hypnos met zijn vleugel de zwoele papaverlucht in hun richting wuift, worden de bewoners in slaap gesust. Gaat Hypnos over de slaap, Thanatos beslist over leven en dood. Een aanraking van Thanatos leidt tot een zachte dood. Ofschoon Hypnos blank is en Thanatos donker, zijn het tweelingbroeders en de uiterlijke gelijkenis tussen de slaap en de dood is dan ook groot. Levend begraven worden, of niet meer wakker worden na inslapen, is een vrees die bij velen voorkomt. De grote Russische schrijver Dostoevski, die ziekelijk achterdochtig en wantrouwig is, schrijft vóór hij gaat slapen een briefje dat hij op zijn kussen prikt: 'Ik ben Fjodor. Ik slaap alleen maar en ben niet dood. Wacht alstublieft vijf dagen met mij te begraven'. Dat onze stokoude hond die 's ochtends roerloos in zijn mand ligt, nog leeft en niet dood is, kan alleen met zekerheid vastgesteld worden door hem even aan te raken. Bij het ouder worden neemt het verschil tussen de tijdelijke en de eeuwige slaap blijkbaar af!

Het reversibele karakter van slaap, een terugkeer van slaap naar waak, vormt het scherpe contrast met de eeuwigheid van de dood. Sterk discriminerend tussen slaap en dood, is de elektrische activiteit van het brein. De activiteit van het brein, en speciaal de elektrische activiteit, komt tot uitdrukking in een elektro-encefalogram (EEG). Hersendood wordt vastgesteld door de afwezigheid van iedere vorm van activiteit in het EEG, terwijl bij slaap er nog volop sprake is van elektrische activiteit, ondanks de lage graad van bewustzijn en de afwezigheid van gedrag. De ontwikkeling van het EEG is dan ook van grote betekenis geweest voor de neurowetenschap en de namen van de Engelsman Richard Caton (Liverpool, 1875), de Pool Adolf Beck (Kraków, 1890) en vooral de Duitser Hans Berger (Jena, 1928) zijn onlosmakelijk met de begindagen van het EEG verbonden (Figuur 2)<sup>2</sup>. Het afleiden van het EEG bij mens en dier is een techniek die het inzicht in bewustzijn en slaap, en het ritme van slapen en waken met grote sprongen vooruit heeft gebracht<sup>3</sup>.

#### DE FUNCTIE VAN SLAAP

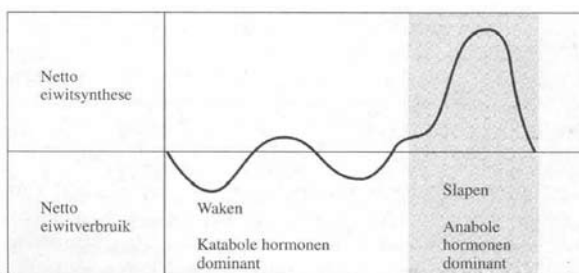
Ondanks dat is de functie van slaap nog steeds niet helemaal duidelijk. Waarom slapen we eigenlijk? In het kort zijn er vier leidinggevende hypothesen: de adaptieve, de energiebesparings-, de restauratieve en de consolidatiehypothese van slaap<sup>4</sup>. Ik wil ze alle vier de revue laten passeren.



Figuur 1



Figuur 2



Figuur 3

Figuur 1. Nyx, de godin van de nacht. Hier met haar twee gevleugelde zonen Hypnos, de god van de slaap, en Thanatos, de god van de dood, afgebeeld op een schilderij van J. Heinrich Wilhelm Tischbein (1751-1829).

Figuur 2. De drie groten uit de begindagen van het elektro-encephalogram (EEG). De Engelsman Richard Caton (1842-1926), die als eerste een kort geschrift over het EEG publiceert in 1875, de Pool Adolf Beck (1863-1942), die in Kraków promoveert op een proefschrift over EEG-afleidingen bij dieren en de Duitser Hans Berger (1873-1941), die in Jena als eerste uitgebreid onderzoek verricht naar het humane EEG en een uitgebreide reeks artikelen publiceert in 1928.

Figuur 3. Het herstellend, restauratief vermogen van slaap komt tot uitdrukking in het verband tussen synthese en verbruik van eiwitten in het lichaam gedurende de slaap-waakcyclus. De slaap is door de werking van het groeihormoon (somatotropine) hoofdzakelijk opbouwend, anabool van aard, terwijl het waken door de werking van het hormoon cortisol uit een lange, overwegend katabole fase bestaat. Deze lange fase wordt slechts onderbroken door een korte, anabole fase, die tot uiting komt in een slaperige inzinking direct na de middagmaaltijd: de 'post-lunchdip', of in andere culturen de siësta (naar Oswald, I. en Adam, K., 1983).



De adaptieve hypothese houdt in dat slaap vooral dient om een potentieel gevaarlijke periode op een relatief aangename manier door te komen. Grote apen als bavianen bijvoorbeeld slapen in bomen. Om redenen van veiligheid kiezen ze hun slaapplekken zo hoog mogelijk in de boom op de dunste takken die hun gewicht nog kunnen dragen. Omdat het doorbuigen en kraken van de takken hen tijdig waarschuwt voor eventuele aanvallen van roofdieren, komen ze zo de donkere, voor hen onveilige periode, door. Heel duidelijk in het dierenrijk is zichtbaar dat des te veiliger een dier is, des te beter het ook slaapt. Een haas die in zijn leger op de grond in het open veld slaapt, vertoont dan ook een typisch 'hazenslaapje'.

Vaak wordt deze opvatting in één adem genoemd met de tweede: de veronderstelling dat slaap dient voor energiebesparing. Want dat zou natuurlijk mooi zijn: het slapend doorbrengen van zo'n onveilige periode bespaart ook nog eens een hoop energie.

De meeste evidentie is er echter voor de derde opvatting: de restauratieve theorie, die hoofdzakelijk voortkomt uit humaan onderzoek (Figuur 3). Deze veronderstelling houdt in dat slaap van vitaal belang is en ervoor dient om uitgerust en hersteld wakker te worden, zodanig dat fit en energiek aan een nieuwe dag begonnen kan worden. Daartoe vinden er tijdens de slaap lichamelijke herstelprocessen plaats waarbij het lichaams-groeihormoon, het somatotropine, een cruciale rol speelt. Dit hormoon zorgt voor weefselaanmaak door het bevorderen van de eiwitsynthese. Bij voorkeur vindt dit opbouwproces in de vroege nacht plaats tijdens de diepe slaap, welk type slaap domineert in het eerste deel van de nacht. Bij het ontwaken in de ochtend wordt het lichaam daarentegen voorzien van cortisol, een hormoon dat door middel van eiwitafbraak voor energie zorgt. Het groeihormoon en het cortisol zijn in die zin elkaars tegenpolen: het anabole groeihormoon werkt 's nachts en zorgt voor restauratie van lichaam en hersenen door herstelprocessen, terwijl het katabole hormoon cortisol overdag voor energie zorgt door eiwitafbraak. Het wezenlijke belang van een goede slaap is daarmee aangestipt en deze zienswijze sluit direct aan bij onze intuïtieve opvattingen inzake de slaap.

#### SLAAP EN GEHEUGEN

Bij de vierde hypothese, de consolidatiehypothese, wil ik iets langer stilstaan. Het is een klassieke opvatting dat slaap op de een of andere manier een rol speelt bij de opslag van gegevens in het geheugen, dan wel bij het terughalen van deze gegevens. Het eerst is deze opvatting beschreven door Aristoteles, die letterlijk over Hypnos in het boek *De somno et de vigilia* zo rond 350 vóór Christus schrijft: 'Het blijkt dat niet alleen wanneer we wakker zijn maar ook wanneer we slapen zich indrukken aan ons voordoen die het gevolg zijn van de indrukken die de waarnemingen in ons achterlaten, indrukken die zowel van buitenaf stammen als inwendig vanuit het lichaam, en juist wanneer we slapen, doen deze indrukken zich in heviger mate aan ons voor' <sup>5</sup>. Aristoteles doelt hiermee op een reactivering van eerder verkregen waarnemingen in de slaap, of liever gezegd in de droom. Heel veel later hebben de bekende Engelse neuroloog Sir John Hughlings

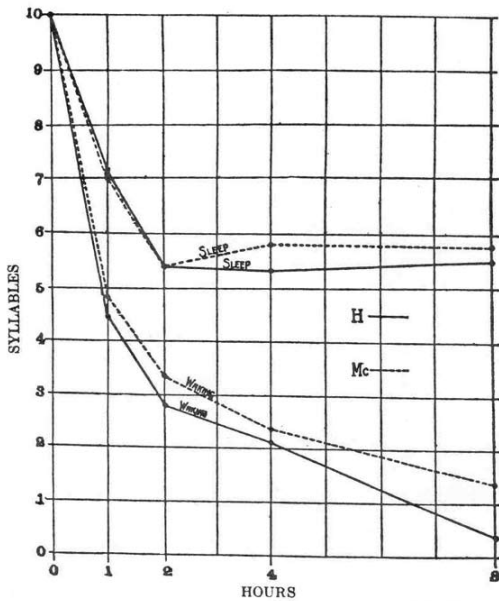
Jackson (1881) en de befaamde Duitse psycholoog Hermann Ebbinghaus (1885) dit idee nieuw leven ingeblazen: 'Slaap kan een functie hebben bij het vastleggen van nuttige informatie en het wissen van overbodige', is hun adagium.

Het klassieke experiment van de Amerikanen John Jenkins en Karl Dallenbach uitgevoerd in 1924, probeert deze zienswijze te testen (Figuur 4). Zij bestuderen bij proefpersonen de invloed van slapen en waken op het onthouden van lettergrepen. Proefpersonen leren een reeks syllabes totdat deze reeks foutloos herhaald kan worden. Het leren vindt ofwel 's avonds plaats vlak vóór het slapen gaan ofwel in de vroege middag. Acht uur na leren worden de proefpersonen getest op wat ze onthouden hebben, dat wil zeggen dat bij de eerste groep het interval tussen leren en testen vrijwel geheel uit slaap bestaat en bij de tweede groep uitsluitend uit wakker zijn. Het blijkt dat de proefpersonen zich na een periode van slaap zich ongeveer het dubbele kunnen herinneren dan na een periode van waken. Dit wordt het 'positieve effect van slaap op geheugen' genoemd<sup>6</sup>.

#### REMSLAAP EN THÈTARITME

Begin jaren tachtig denken wij, met anderen, de sleutel van dit positieve slaapeffect in handen te hebben: de actieve remslaap, die gepaard gaat met dromen, is actief betrokken bij consolidatie! Dat heeft te maken met ideeën rond een bepaald ritme dat zichtbaar is in het EEG: het thètaritme. Bij de mens – en nog fraaier bij een dier als een rat – komt dit ritme, dat een frequentie van 7 tot 11 golven per seconde heeft, voor. En dit thètaritme manifesteert zich in twee ver uiteenlopende toestanden: ten eerste als een rat de omgeving verkent en inspecteert, ten tweede als de rat remslaap vertoont (Figuur 5)<sup>7, 8</sup>. Dit voorkomen van eenzelfde ritme tijdens twee zulke uiteenlopende toestanden van het brein heeft onderzoekers altijd voor raadsels gesteld. Maar het zou kunnen dat het waakthètaritme betrokken is bij de directe 'on line', voorlopige verwerking van informatie, die leidt tot opslag in een labeel geheugenspoor, terwijl het slaapthètaritme te maken heeft met de indirecte 'off line' verwerking, zoals de selectie en opslag van relevante informatie in het geheugen. Als nu het optreden van remslaap verhinderd zou worden, dan zou dat de definitieve opslag van informatie in het geheugen danig moeten hinderen. Precies rond die tijd verschijnen artikelen waarin enkele groepen onderzoekers inderdaad gewag maken van het feit dat deprivatie van remslaap de opslag van informatie kan verstoren. Maar methodologisch zijn deze studies niet echt overtuigend.

Met mijn toenmalige PhD-studenten Zach van Hulzen en Gilles van Luijtelaar en met onze geavanceerde EEG-technieken en goede kijk op leerexperimenten, kunnen wij dat onderzoek beter uitvoeren en zullen wij wel eens glashard de betrokkenheid van remslaap bij opslagprocessen gaan aantonen. Het lijkt slechts een kwestie van tijd! De methode om ratten van remslaap te onthouden, door ze op een klein platform dat omringd is door water te zetten, is in de ogen van ons (en van velen) het zwakke punt.

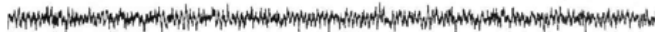


Figuur 4

Figuur 4. Het oorspronkelijke experiment van Jenkins en Dallenbach (1924). Het aantal lettergrepen ('syllables') wat twee proefpersonen zich op de diverse tijdstippen na leren nog kunnen herinneren is uitgezet. Ze kunnen zich veel meer herinneren wanneer ze in het leer-testinterval van acht uur geslapen hebben (bovenste curves), dan wanneer ze wakker zijn geweest in dit interval (onderste curves).

Figuur 5. Het EEG van een rat tijdens actief wakker zijn, tijdens passief wakker zijn, tijdens de lichte en de diepe slaap en tijdens de remslaap<sup>8</sup>. Het fraaie thètaritme in het EEG is zichtbaar in het EEG, zowel tijdens actief wakker zijn van het dier (bovenste spoor), als tijdens de remslaap (onderste spoor).

**Actief wakker**



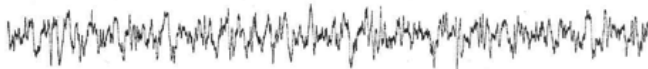
**Passief wakker**



**Lichte slaap**



**Diepe slaap**



**REM-slaap**



Figuur 5

Drie alternatieve deprivatiemethoden die specifiek zijn dan deze stressvolle platform techniek worden ontwikkeld: de arousaltechniek, de pendulumtechniek en de multiple platformtechniek (Figuur 6). Met deze drie technieken gecombineerd met EEG-afleid-technieken én adequate leertaken, zijn hoogwaardige experimenten gedaan. Helaas, tien jaar en twee promoties verder moeten we teleurgesteld vaststellen dat er geen harde aanwijzingen verkregen zijn voor de stelling dat remslaap betrokken is bij de opslag van nieuwe gegevens in het permanente geheugen<sup>9, 10</sup>. Het onderzoek naar dit onderwerp stopt, bij ons en bij anderen, en het onderwerp verdwijnt in de la der vergetelheid.

#### OPNIEUW SLAAP EN GEHEUGEN

Verbazingswekkend is echter dat weer tien jaar later de hele wereld op zoek lijkt te zijn naar de actieve betrokkenheid van slaap, en dan vooral van remslaap, bij geheugenprocessen. Nu niet alleen met EEG-technieken, maar ook met moderne imagingtechnieken als MEG en fMRI. Ook het wetenschappelijk geheugen is kort! Een overtuigend resultaat wil er echter maar niet uit komen en de remslaap wordt verruild tegen de remslaap in samenhang met de diepe slaap, en weer later tegen de diepe slaap alleen. In dat stadium zijn we nu aanbeland. In het laatste grote congres van de World Federation of Sleep Research Societies, afgelopen september in Cairns, Australië, zijn er nog diverse lezingen verzorgd door proponenten van deze veronderstelling, zoals de Belg Pierre Maquet (Université de Liège), de Duitser Jan Born (Universität Lübeck) en vooral de groep van Bob Stickgold en Allan Hobson (Harvard Medical School, Boston), met heel fraai onderzoek en positieve resultaten. De juichstemming is er nog, maar de vraag blijft waarom de theorie zo vaak aangepast moet worden en waarom er zo veel onderzoekers zijn die een en ander niet goed kunnen repliceren.

Als ik mijn visie op deze kwestie mag geven, dan is slaap betrokken bij geheugenopslag, echter niet op een actieve manier, maar op een passieve wijze<sup>11</sup>. Ik val daarmee terug op een oude verklaring: de interferentiehypothese, waarmee in het verleden het positieve effect van slaap op leren is verklaard. De oorzaak van een minder goede informatieopslag moet toegeschreven worden aan het feit dat na leren de verwerking van de informatie bemoeilijkt wordt door nieuw binnenkomende informatie. De verwerking hiervan interfereert met de opslag van de oude informatie. Volgt er echter een periode van slaap, waarin geen of weinig nieuwe gegevens binnenkomen, dan is de interferentie klein en wordt er minder vergeten. Dat wil zeggen dat ook tijdens waken er (ik zou bijna willen zeggen: uiteraard) consolidatie plaatsvindt, maar deze verloopt dan door storende invloeden minder goed. Het is net als met de spijsvertering: deze vindt altijd plaats, zowel tijdens waken als slapen, maar tijdens activiteit minder goed dan tijdens rust. Toekomstig onderzoek zal uit moeten wijzen of de positieve rol van slaap bij geheugen met een actief mechanisme verklaard dient te worden (consolidatiehypothese) ofwel met een passief mechanisme (interferentiehypothese).

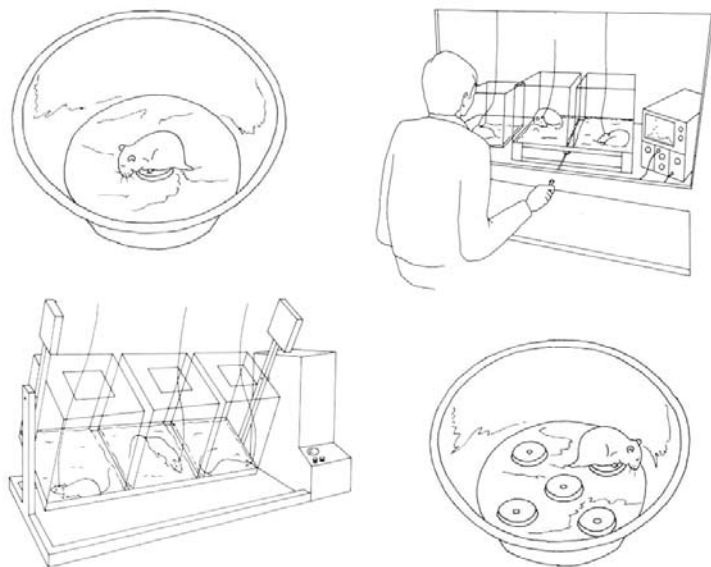
#### ABSENCE EPILEPSIE

Bij het onderzoek naar remslaap stootten we op een bepaalde inteeltstam van ratten die opmerkelijke fenomenen in het EEG laat zien. De slaapgegevens van deze rattenstam, de WAG/Rij-stam, kunnen niet door ons automatisch detectiesysteem vastgesteld worden, want er treden te veel afwijkende verschijnselen in het EEG op (Figuur 7). Al snel kunnen deze geïdentificeerd worden als epileptische verschijnselen: 'piek-golfontladingen' of 'spike-wave discharges', die in twee vormen voorkomen. We schrijven 1986 en ons artikel 'Two types of electrocortical paroxysms in a strain of rats'<sup>12</sup>, dat in die tijd verschijnt, is een bestseller geworden. WAG/Rij-ratten lijden aan een vorm van epilepsie die bij kinderen absence epilepsie genoemd wordt. Een milde vorm van epilepsie met korte aanvallen, die gepaard gaan met hele kleine spiertrekkingen en met een daling van het bewustzijn. Over dit onderzoek zal ik kort zijn, omdat het heel veel aandacht gekregen heeft en de epileptische rat inmiddels de wereld veroverd heeft<sup>13, 14</sup>. Een hoogtepunt volgt in 2002 met PhD-studente Hanneke Meeren. Alle theorieën gaan ervan uit dat epilepsie 'centrencefaal' van origine is, dus in het centrale, diep gelegen deel van het brein ontstaat. Maar Hanneke toont aan, tegen alle gevestigde opvattingen in, dat absence epilepsie op een bepaald deel van de hersenschors ontstaat en zich dan razendsnel verspreidt over de cortex - en tegelijkertijd naar de diepere delen van het brein (Figuur 8)<sup>15, 16</sup>. Nu zijn we bezig om uit te zoeken wat nu eigenlijk de oorzaak van deze vorm van epilepsie is. Wat gaat er toch mis in dat kleine supergevoelige hersendeeltje van de schors? Collega's Gilles van Luijtelaar en Tineke van Rijn zijn hiermee bezig, en ik schat dat ze nog enkele jaren nodig hebben om het geheim van absence epilepsie te ontrafelen.

#### EUTHANASIE BIJ DIEREN

Ofschoon nieuwere scanningsmethoden, zoals PET en fMRI, additionele inzichten opleveren, is het EEG nog altijd een van de meest informatieve methoden om het brein te bestuderen, zeker als het tijdsaspect een rol van betekenis speelt. Vooral bij slaap en epilepsie is het EEG uitermate bruikbaar gebleken, maar het is eveneens zeer bruikbaar bij de bestudering van de tweelingbroeder van Hypnos, Thanatos, de dood. Belangrijke discussies worden over dit onderwerp gevoerd en een van de maatschappelijke discussies houdt zich bezig met het doden en slachten van dieren. De centrale vraag daarbij is hoe een dier op een acceptabele, zeg: op de meest humane wijze gedood kan worden. Op grote schaal wordt dit, bijvoorbeeld bij pluimvee, op twee manieren gedaan: door gasbedwelming en door elektrische verdoving.

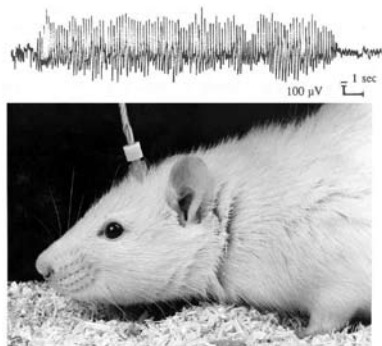
Bij gasbedwelming wordt een dier in een zuurstofarme omgeving gebracht, en stikt het. Een snel proces, maar ook een proces dat stress en ongerief bij het dier lijkt op te leveren. Wordt een dier als bijvoorbeeld een kip op een dergelijke manier gedood, dan vertoont het gedragsverschijnselen die geïnterpreteerd zouden kunnen worden in termen van stress en ongerief.



Figuur 6

Figuur 6. Het verhinderen van het optreden van remslaap bij een dier als een rat kan gebeuren op diverse manieren <sup>8, 9</sup>. Traditioneel wordt het gedaan met de platformmethode (linksboven). Een rat wordt op een kleine bloempot gezet die ondersteboven in een bak met water staat en zo een klein eilandje vormt. Het oppervlak is zo klein dat de rat er op kan staan, en er zelfs op kan slapen, maar geen remslaap kan vertonen, aangezien in die toestand de spieren verslappen en de rat in het water kan tuimelen. Deze methode induceert veel stress in het dier en dat maakt de gegevens die met deze methode verkregen worden, niet echt betrouwbaar. Drie alternatieve methoden zijn hier getoond. Ten eerste de arousalmethode (rechtsboven), waarbij een dier wakker geschud wordt op moment dat de remslaap begint. Ten tweede de pendulummethode (linksonder), waarbij de rat in een schommel gezet wordt, die ervoor zorgt dat de fasen van slaap zo kort zijn, dat het dier niet aan remslaap toekomt. Ten derde, de multiple platformmethode (rechtsonder), waarbij het dier veel meer activiteit kan vertonen dan bij het enkelvoudige platform en derhalve minder stress ondergaat, maar welke methode verder op dezelfde wijze werkt.

Figuur 7. De WAG/Rij-rat. Alle ratten van deze stam vertonen een vorm van epilepsie, die bij de mens absence epilepsie wordt genoemd. De typische piek-golfontlading of 'spike-wave discharge' in het EEG, die deze absences karakteriseert, is eveneens getoond. (Foto Herbert van der Sluis).



Figuur 7

Zou dit ongerief verminderd kunnen worden? Dat is een vraag die gesteld werd aan een internationale werkgroep (gefinancierd door de DEFRA, het Engelse Ministerie van Landbouw), bestaande uit mensen uit wetenschap en industrie (Silsoe Research Institute, Engeland: Christopher Wathes; Roslin Institute, Schotland: Dorothy McKeegan; Stork PMT, Nederland: Jos van den Nieuwelaar en Jeannette Lankhaar) en als deskundige op EEG-gebied werd ik hierbij betrokken. Een methode waarbij aan stikstof zowel koolzuurgas als zuurstof is toegevoegd, is door deze groep nader onderzocht. Bij deze methode krijgt Thanatos de steun van Hypnos (Figuur 20), aangezien aan de oorspronkelijke éénfasemethode een extra (slaap)fase wordt toegevoegd (Figuur 9). In de eerste fase wordt het dier door het anaesthetische koolzuurgas alleen verdoofd, of in andere termen: in slaap gebracht, maar door de aanwezige zuurstof blijft het dier leven. Deze 'hypnotische' fase wordt gevolgd door een tweede fase: de euthanasiefase, waarbij de aanwezige zuurstof sterk gereduceerd wordt en het verdoofde dier stikt <sup>17, 18, 19, 20</sup>. De moraal achter deze methode moge duidelijk zijn: breng het dier eerst zo zacht en pijnloos mogelijk onder narcose; eenmaal onbewust en gevoelloos kan het vervolgens gedood worden. Als we deze methode vergelijken met de traditionele verstikking met stikstof dan zien we grote verschillen. De vleugelslagen, de spierkrampen en de stuip-trekkingen, zoals die bij verstikking optreden, ontbreken vrijwel geheel bij de tweefase-aanpak. Uit Figuur 10 blijkt dat het verschil erg duidelijk en groot is! En ofschoon de tweefasemethode trager is dan de snellere verstikkingstechniek en er nog discussies over de pijnloosheid van de verdoving met koolzuur zijn, lijkt het aannemelijk dat deze tweefasemethode de toekomst heeft.

#### EUTHANASIE MET ELEKTRICITEIT

Het is echter niet de gasmethode die in de alledaagse praktijk overwegend gebruikt wordt maar de elektrische verdoving. Deze methode is goedkoper en dus economischer dan de gasmethode. Een kip wordt met zijn poten aan een lijn gehangen en die voert het dier naar een waterbak met onder stroom staand water. Als de kop het water raakt, wordt het dier verdoofd. Uiterlijk is dan een heftige spierschok te zien, die bloedinkjes en botbreukjes kan veroorzaken, wat de kwaliteit van het vlees aantast. Aangezien duizenden dieren per dag op een dergelijke wijze gedood worden, is het verwonderlijk dat nooit echt goed uitgezocht is wat nu precies de beste parameters zijn om een dier adequaat te verdoven. Het is immers geen kunst om op een elektrische wijze een dier te doden, maar het is wel een kunst om dat op een humane wijze te doen, met behoud van de kwaliteit van het vlees. Met een groep van de Universität Hohenheim in Stuttgart (Duitsland) (Simone Prinz, Werner Bessei en Franz Ehinger), zijn we nu bezig om met uitgebreid parametrisch onderzoek uit te zoeken wat de optimale elektrische parameters zijn en dat is geen kleinigheid. Het is uitermate moeilijk om uit te maken wanneer een dier net goed verdoofd en bewusteloos is en geen pijn meer voelt. Eerst is een snelle EEG-meetmethode ontworpen, waarbij in enkele seconden het EEG van een kip gemeten

kan worden (Figuur 11) <sup>21</sup>. Voor een adequate verdoving is het criterium dat het EEG minder dan 10 procent van de EEG-activiteit van een wakker dier moet hebben. De elektrische parameters die in de buurt lijken te komen zijn: een pulserende gelijkstroom met een lage stroomsterkte en een relatief hoge frequentie. Dat levert een verdoofd doch levend dier op, met een intacte ademhaling en hartslag, en met een minimaal gefladder <sup>22</sup>. Maar nog altijd speelt die initiële spierkramp ons parten.

Interessant is een methode die in de Verenigde Staten opgang doet <sup>23</sup>. Daar wordt een hele lage stroomsterkte om het dier te immobiliseren, gebruikt, en dat loopt heel soepel en zonder die hevige beginkramp. Daarna wordt het met een hogere stroomsterkte echt verdoofd. De aanvankelijke stroomsterkte is echter zo laag dat het onwaarschijnlijk is dat het dier bewusteloos is, en het EEG-beeld lijkt dit te bevestigen. Niettemin willen we deze methode zodanig proberen te modificeren dat deze gaat lijken op de twee-fasegasmethode die boven beschreven is; dus eerst een zachte inductie van een adequate hypnotische fase en daarna een tweede, euthanatische fase. Dit alles om de doelstelling: de ontwikkeling van een bedwelmingsmethode die zowel uit oogpunt van dierwelzijn als van vleeskwaliteit, acceptabel is.

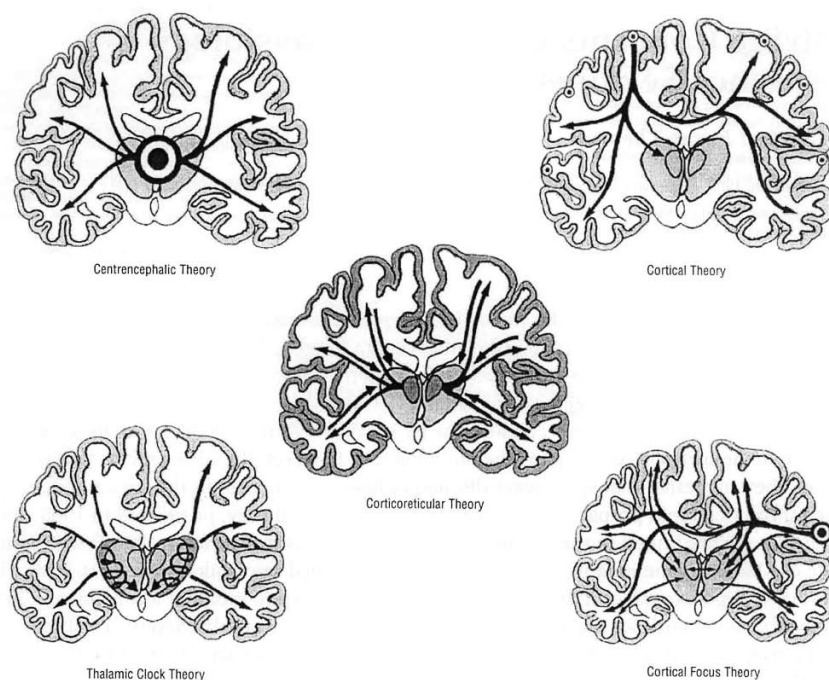
#### HALAL EN DECAPITATIE

Een debat waar we voortdurend tegen aanlopen is of de Islamitische halalmethode, die nu juist bedoeld is om zo diervriendelijk mogelijk te slachten, ook zo diervriendelijk is als bedoeld. Is een snelle snede waarbij in één haal de halsslagaders doorgesneden worden en het dier leegbloedt dieronvriendelijk en wreed, of verliest het dier door het snelle bloedverlies zo snel het bewustzijn dat de methode acceptabel is? Ondanks enkele studies weten we het niet met zekerheid. Een techniek die erop lijkt is decapitatie: onthoofding. Een wijze van doden die helaas nog geregeld op mensen toegepast wordt. En nog steeds speelt de discussie: hoe lang functioneert het brein nog?

Beroemd en berucht is het verhaal van de Franse chemicus Antoine Lavoisier, de grondlegger van de moderne scheikunde, die tijdens de Franse revolutie in 1794 gearresteerd wordt en naar het schavot geleid wordt <sup>24</sup> (Figuur 12). Als echte wetenschapper spreekt hij met kameraden af dat ze zullen noteren hoelang hij na onthoofding nog kan knipogen. Dat lukt hem nog tot vijftien seconden nadat het mes gevallen is en de interpretatie is dat het bewustzijn dan nog aanwezig is. Uiteraard blijft de vraag in hoeverre dat mogelijk onwillekeurige, spasmodische bewegingen van de oogleden kunnen zijn.

De vraag dringt zich op of decapitatie een aanvaardbare dodingsmethode is. We herinneren ons allemaal uit onze jeugd jaren dat een kip op een hakblok gelegd werd en de kop er in een keer afgeslagen werd. Als een 'kip zonder kop' rende het dier vaak nog even rond. Onderzoek naar deze methode is mijn laatste experiment geworden en ik moet toegeven dat ik me eerder niet heb kunnen voorstellen dat dit mijn afscheidsexperiment zou worden. Maar het gaat zoals het gaat, en we hebben deze methode in eerste instantie bij een rat bestudeerd. Vóór en na decapitatie is het EEG afgeleid en bewegingen





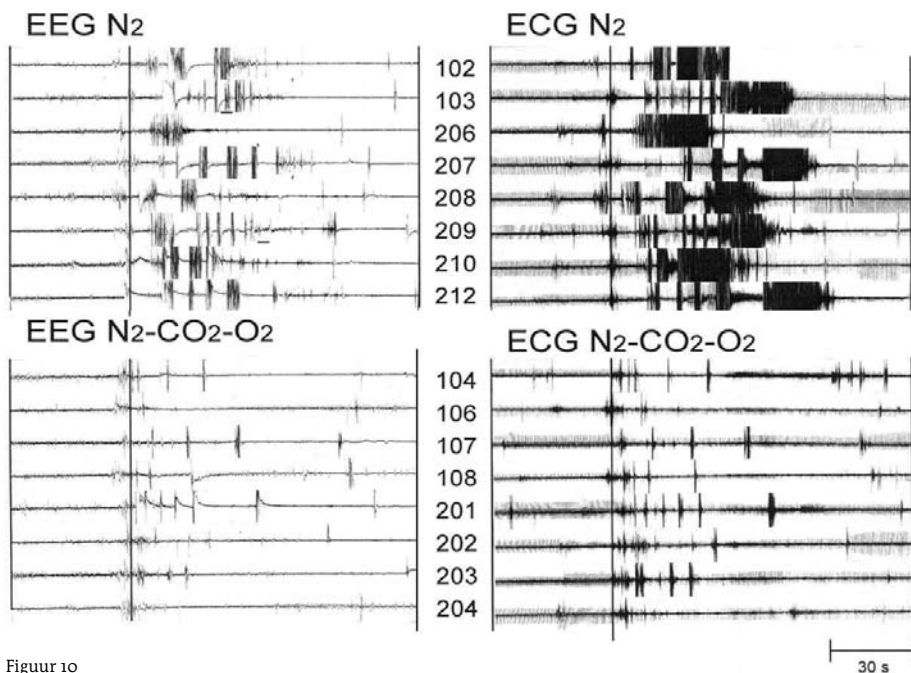
Figuur 8

Figuur 8. Een schematische impressie van de vijf theorieën inzake het ontstaan van absence epilepsie. Links zijn de ‘centrencephalic theory’ (Penfield en Jasper, 1954), en de ‘thalamic clock theory’ (Buzsáki, 1991), getoond. Beide zeggen dat absences beginnen in een gebied dat diep in het midden van het brein gelokaliseerd is. In het midden van de figuur is de ‘corticoreticular theory’ (Gloor, 1968) weergegeven, waarbij het centrencefale gebied in interactie met de hersenschors voor absences zorgt, terwijl rechtsboven de ‘cortical theory’ geschetst is, waarbij een meer prominente rol aan de schors toebedeeld wordt (Bancaud, 1969, Lüders et al., 1984 en Niedermeyer (1972). Rechtsonder is the ‘cortical focus theory’ getoond, ontwikkeld door Meeren, van Luijtelaar, Lopes da Silva en Coenen in 2005. Deze theorie zegt dat absences uitsluitend op een bepaald klein gebiedje van de schors tot ontwikkeling komen en zich dan razendsnel verspreiden over de hersenschors en naar de diepte van het brein <sup>15, 16</sup>.

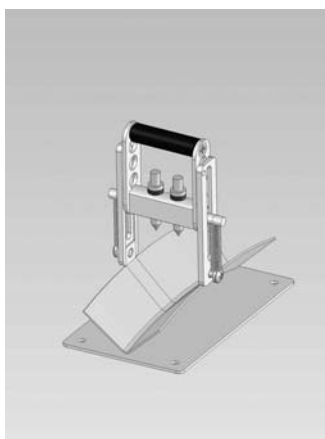
Figuur 9. Een kip die voorzien is van EEG-elektroden en een paar, niet zichtbare, ECG-elektroden. Voorts is een recordertje met een zendertje op de rug van het dier aangebracht. Zo kan het dier gedetailleerd gevolgd worden, zowel tijdens de hypnotische fase als tijdens de euthanatische fase.



Figuur 9



Figuur 10



Figuur 11

Figuur 10. In deze figuur zijn twee gascondities met elkaar vergeleken: de stikstofconditie (boven) en de stikstof-koolzuurgas-zuurstof conditie (beneden). Bij de verticale streep op zo'n veertig seconden na het begin van de registratie, zijn de dieren in de gasconditie geplaatst. Links zijn de EEG-afleidingen te zien en rechts de ECG-afleidingen (hartslag/spier). Vooral in de ECG-afleiding rechtsboven zijn veel zwarte blokken zichtbaar. Dit zijn bewegingen en spierkrampen van het dier. Deze komen veel minder voor in de ECG-afleiding van dieren in het gasmengsel dat naast stikstof ook koolzuurgas en zuurstof bevat (rechtsonder). Ook het EEG gemaakt in deze conditie is veel 'rustiger' dan in de pure stikstofconditie <sup>20</sup>.

Figuur 11. Met dit apparaat, de 'chicken EEG clamp' (CHEC), kan het EEG van een kip heel snel gemeten worden. De kop van een kip wordt hierin geklemd en binnen enkele seconden is het EEG beschikbaar <sup>21</sup>.

en spiertrekkingen zijn nauwkeurig geobserveerd. Het experiment heeft duidelijke resultaten opgeleverd: binnen vijf seconden is het EEG volledig iso-elektrisch en het maakt meteen een zodanig afwijkende indruk dat het vrijwel zeker is dat er vrijwel direct na onthoofding geen bewustzijn meer is (Figuur 13). Een snelle methode derhalve, die slechts één heel groot nadeel heeft: het ziet er niet uit en de uitvoerder moet het aan kunnen. Ik denk dan ook dat deze methode slechts in uiterste noodzaak toegepast zal gaan worden, bijvoorbeeld bij biochemische hersenexperimenten waarbij een niet door een verdoving besmet brein nodig is.

#### DE ZIEL EN HET LICHAAM

Voorts is nog een heel merkwaardige uitkomst bij dit experiment verkregen. Relatief lang na afloop, zo'n vijftig seconden na decapitatie, wordt een enorme EEG-golf zichtbaar. "De ziel verlaat het lichaam" is het eerste wat biotechnicus Hans Krijnen opmerkt. Nu weet ik niet of een rat een ziel heeft; ik weet zelfs niet of een mens een ziel heeft en, erger nog, wat een ziel precies is. Maar de Amerikaanse arts Duncan MacDougall weet dit in het jaar 1907 al wel. Hij weegt patiënten tijdens het stervensproces en noteert dat het menselijk lichaam bij het intreden van de dood zo'n 21 gram aan gewicht verliest. Hij beschouwt dat als het gewicht van de ziel. Zou dat nu een parameter zijn om het tijdstip van de dood exact vast te stellen? Want nog steeds kan er geen goede grens tussen leven en dood aangegeven worden. We hebben dan ook kort overwogen om de rat vóór en na die grote golf te wegen, want wellicht zal die toch ook wel iets als een ziel hebben, maar dit stuitte toch op onoverkomelijke praktische problemen. Jammer, want we zitten nu nog steeds met de grote vraag: wanneer treedt de dood nu precies in? Zelfs in de medische wereld variëren de richtlijnen met betrekking tot het intreden van de dood op erg uiteenlopende wijze.

Dat is in de onderwereld wel even anders: een aanraking van Thanatos induceert de dood (Figuur 14) en de ziel, of liever gezegd de schim, verlaat het lichaam op het moment van de dood. Anders dan MacDougall vermoedt, is de schim onstoffelijk, maar heeft wel de gestalte van de dode en gaat op weg om opgenomen te worden in het dodenrijk van de Onderwereld. Naar de rivier de Styx, die de grens met het dodenrijk markeert, om daar overgezet te worden door veerman Charon (Figuur 15). Het lijkt erop dat die grote EEG-golf de expressie is van de tocht van de rattenschim naar de onderwereld! De energie van het brein is weggevloeid en eenmaal de Styx overgestoken, is er geen weg meer terug!

#### 'SENSORY GATING' EN SLAAP

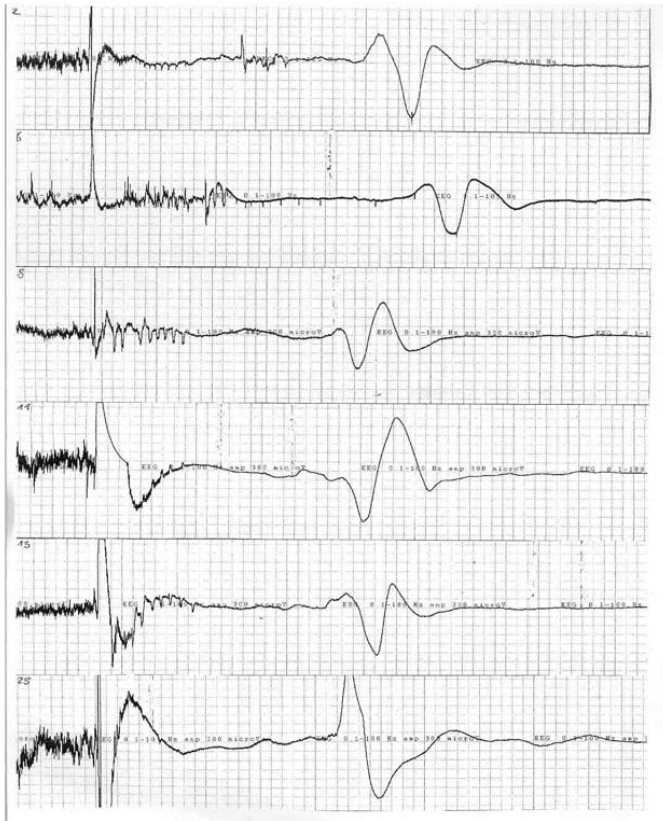
Maar terug naar Hypnos, want het onderzoek naar breintoestanden met een lage vigilantie, zoals slaap, is toch een van mijn kernactiviteiten geweest. Tijdens de slaap is het bewustzijn verlaagd en zijn we afgesloten van de buitenwereld. Informatie van buiten wordt tegengehouden. Met dit tegenhouden van informatie tijdens de slaap,



Figuur 12

Figuur 12. Tijdens de Franse revolutie wordt onthoofding met de guillotine veelvuldig toegepast en velen zijn geslachtofferd. Onder hen is de bekende chemicus Lavoisier, die voordat het mes valt, nog een experiment bedenkt. Hoelang kan ik nog knipogen na decapitatie, oftewel hoe lang blijft het bewustzijn na onthoofding nog intact?

Figuur 13. Dit zijn EEG-afleidingen bij de rat direct vóór, tijdens en na decapitatie. Direct na onthoofding is het EEG zo afwijkend, dat het onwaarschijnlijk is dat er nog bewustzijn is. Let op de grote EEG-golf die zo'n vijftig seconden na onthoofding volgt.



Figuur 13

10 sec.



Figuur 14

Figuur 14. Een aanraking van Thanatos induceert een directe, doch zachte dood. Ogenblikkelijk daarna verlaat de ziel (de schim) het lichaam om op weg te gaan naar het dodenrijk van de onderwereld.

Figuur 15. De veerman Charon ontvangt een munt ter waarde van een obolus van een schim. Dit is het veergeld wat een schim dient te betalen om de rivier de Styx overgezet te worden, die de grens vormt met het dodenrijk in de onderwereld. De god Hermes die de schimmen van de overledenen begeleidt, kijkt toe!



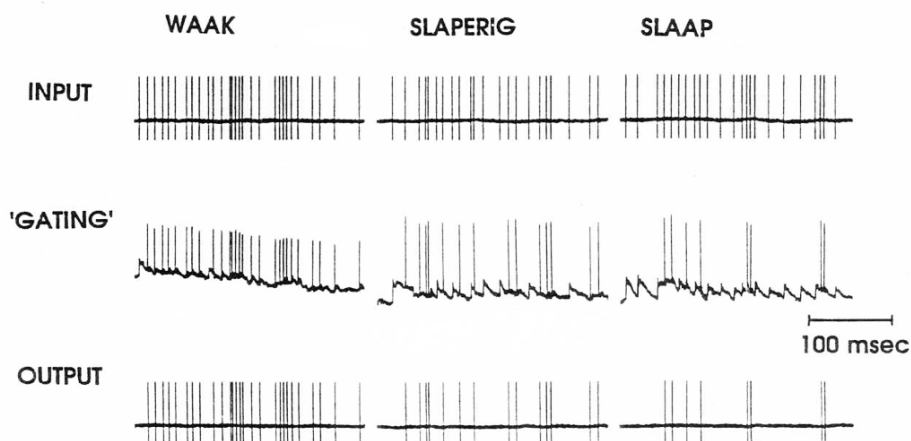
Figuur 15

‘sensorische’ of ‘thalamische gating’ genoemd, heb ik mij lang beziggehouden. Het begrijpen van dit proces van ‘sensory gating’ gaat hand in hand met het begrijpen van het EEG, dat opgebouwd is uit de elektrische activiteiten van onnoemelijk veel hersencellen. Hoe gaat dat proces nou? Een en ander heb ik beschreven in een tweetal vaak geciteerde artikelen <sup>26, 27</sup>.

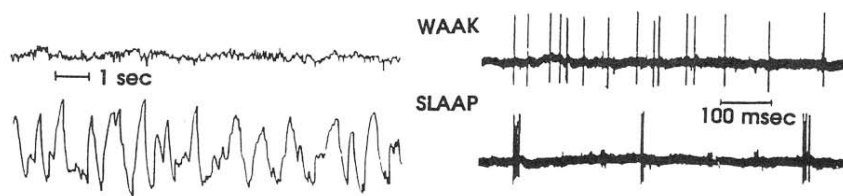
Tijdens de slaap wordt het brein overspoeld met een remmende neurotransmitter (GABA), die de zenuwcellen ongevoelig maakt. Dat heeft enkele gevolgen: de neuronen geven de elektrische signalen die ze ontvangen veel minder goed door (de verklaring van het ‘gating’ proces), terwijl ze zelf in een heel ander ontladingspatroon komen (Figuur 16 en Figuur 17). Hun spontane activiteit wordt lager, maar vooral ook anders. De cellen gaan hun ontladingen groeperen en er ontstaat een ‘burst-pause firing mode’ ontladingspatroon. Bovendien gaan de hersencellen zich gesynchroniseerd gedragen. Al met al houdt dit in dat ze tijdens de slaap allemaal stil zijn, om even later allemaal heel kort maar wel tegelijkertijd te vuren. Dit verklaart de grote en trage EEG-golven die tijdens de slaap te zien zijn. Bij wakker zijn daarentegen zijn de hersencellen niet alleen veel actiever (door activerende neurotransmitters als glutamaat en acetylcholine), maar ook veel eigenwijzer. Ze zijn veel meer op eigen houtje bezig en cellen vuren in het ‘tonic firing mode’ ontladingspatroon. Vandaar die veel kleinere, ‘driftige’ EEG-golven, die een veel hogere frequentie hebben. Dat gesynchroniseerde karakter dat tijdens de slaap optreedt, is bij absence epilepsie nog meer uitgesproken. Vandaar de scherpe pieken in het EEG. Een dergelijke piek betekent een hypersynchronisatie en synchronisaties gaan hand in hand met remmende breinmechanismen, die op hun beurt tot toestanden met een verlaagd bewustzijn leiden!

#### OPGEWEKTE POTENTIALEN (‘EVOKED POTENTIALS’)

Uitwendige prikkels roepen een golfpatroon in het EEG op dat een ‘evoked potential’ genoemd wordt. De vorm van dit patroon wordt niet alleen bepaald door de fysieke eigenschappen van de prikkel, maar ook door de toestand van het brein. De precieze vorm van deze ‘evoked potential’ wordt bepaald door de prikkel een groot aantal keren aan te bieden en dan een gemiddelde vorm te construeren. In een artikel waarin de onderliggende neuronale activiteit van EEG en ‘evoked potentials’ geanalyseerd wordt, kom ik tot de conclusie dat negatieve componenten in deze potentialen het gevolg zijn van activiteiten van neuronen in het brein, terwijl positieve componenten juist remmende, inhibitoire, fenomenen voorstellen <sup>27, 28</sup>. Met het inzicht in het eerder genoemde ‘sensory gating’ proces, het inzicht in de twee uiteenlopende vuurpatronen tijdens slapen en waken (de ‘tonic’ modus tijdens waak en de ‘burst-pause’ modus tijdens slaap) en tenslotte het inzicht in de betekenis van negatieve en positieve componenten, zijn de uiteenlopende patronen van ‘evoked potentials’ tijdens waken en slapen te begrijpen. Figuur 18 toont deze diverse vormen tijdens slapen en waken en laat zien hoe de vormen van deze componenten met gebruikmaking van deze drie inzichten te modelleren zijn.



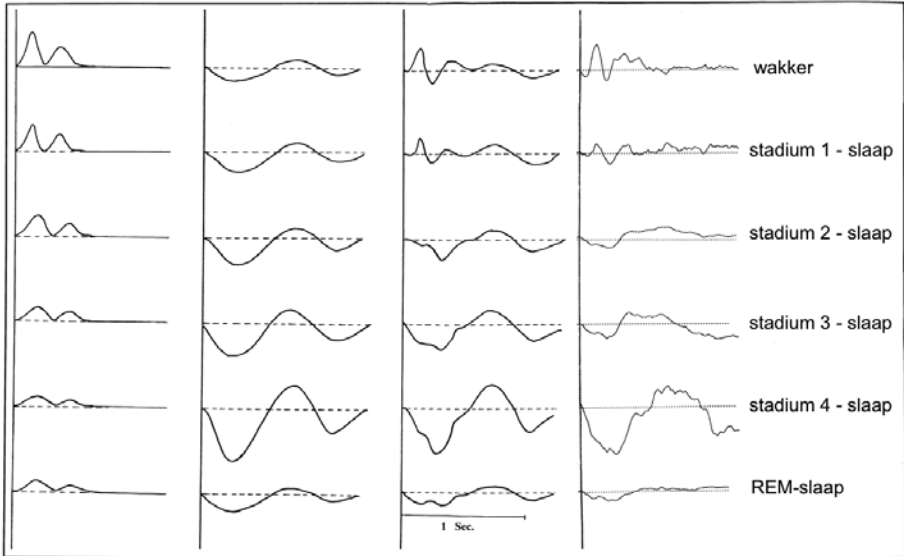
Figuur 16



Figuur 17

Figuur 16. De overdracht van informatie in een zenuwcel van de thalamus tijdens wakker zijn (links), slaperigheid (midden) en slaap (rechts). Een lichtflits veroorzaakt een serie actiepotentialen in een ganglioncel van een kat. Het maakt niet uit of het dier slaapt of wakker is, de serie actiepotentialen blijft gelijk (input). In de cellen van een thalamische kern, het corpus geniculatum laterale, waar deze informatie aankomt, gaat echter 'gating' plaatsvinden. Dit komt door de mate van remming, die deze cellen in deze kern tijdens slaap ondergaan. Goed waarneembaar is dit bij slaap, waar sprake is van een zodanige remming dat aankomende actiepotentialen niet meer in staat zijn om de drempelwaarde te bereiken om nieuwe actiepotentialen te vormen. Het resultaat is dat uiteindelijk slechts weinig actiepotentialen van de oorspronkelijk gevormde, bij de visuele cortex aankomen (output). Tijdens de slaap wordt zo binnenkomende informatie geblokkeerd <sup>26, 27</sup>

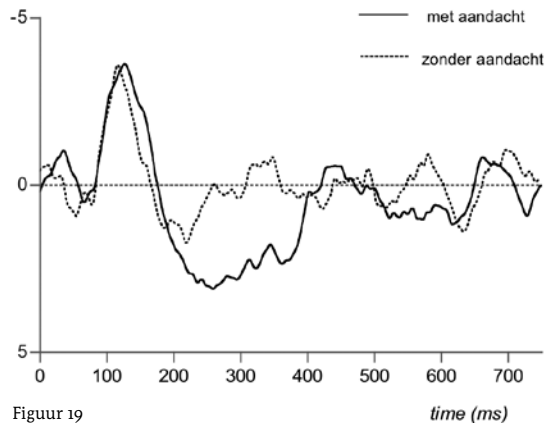
Figuur 17. Linksboven is het EEG van wakker zijn te zien en linksonder dat van slaap. Rechts is de actiepotentiaal activiteit van een neuron tijdens dezelfde breintoestanden te zien. De salvo's tijdens de slaap hebben een frequentie die precies overeenkomt met de frequentie van de grote deltagolven in het EEG. De delta-activiteit kan zo uit de vuurpatronen van individuele cellen verklaard worden, temeer omdat tijdens de slaap vele neuronen tegelijkertijd vuren <sup>27</sup>.



Figuur 18

Figuur 18. In het paneel uiterst rechts zijn 'evoked potentials' getoond, zoals die bij de mens gemeten zijn als reactie op toontjes. Tijdens alle slaap-waaktoestanden is er gemeten en er zijn grote verschillen in de vorm van deze potentiaal zichtbaar. In het paneel uiterst links is de 'evoked potential' gemodelleerd naar de factor 'sensory gating' (zowel de primaire als de secundaire excitaties worden kleiner van waak naar slaap). In het paneel linksmidden is de 'evoked potential' gemodelleerd naar de factor 'neuronal firing' ('tonic'odus versus the 'burst-pause'odus). In het paneel rechtsmidden zijn deze twee modelpotentialen gecombineerd en de gelijkenis met het gemeten signaal is opvallend <sup>29</sup>.

Figuur 19. Een auditieve 'evoked potential' is hier getoond onder twee condities: een conditie met aandacht voor de toontjes, en een conditie zonder aandacht voor de toontjes. Als aandacht geschonken wordt, treedt er een grote positieve golf op in de 'evoked potential' direct na de eerste negatieve golf. Deze laatste golf wordt veroorzaakt door de activiteit die de toontjes in het brein veroorzaken. Daarentegen is de grote positieve golf een teken van remming van niet-relevante informatie <sup>30</sup>.



Figuur 19



Een van mijn laatste experimenten, dat ik samen met studente Yvonne Hengeveld uitgevoerd heb, betrof het verschijnsel attentie. De gedachte hierachter is dat attentie in feite ook een soort 'gating' proces is en ook samenhangt met vigilantie. We voerden een betrekkelijk eenvoudig experiment uit. Een proefpersoon luistert, terwijl we zijn EEG meten, naar toontjes en krijgt de opdracht om het aantal toontjes te tellen (de aandacht wordt daarmee op de toontjes gevestigd). Een 'evoked potential' wordt geconstrueerd. In een tweede sessie krijgt de proefpersoon, terwijl de toontjes blijven klinken, de opdracht om in gedachte te tellen. Te beginnen met 1000, moet hij terugtellen in stappen van 7, dus 993, 986, 979 enzovoorts. In dit geval wordt de aandacht juist afgeleid van de toontjes (en u weet dat je in zo'n geval de toontjes vaak niet eens meer hoort). Ook nu wordt een 'evoked potential' gemaakt. Beide potentialen zijn te zien in Figuur 19.

Een opvallend verschil tussen beide golfpatronen is de grote positieve golf direct na de eerste grote negatieve golf. Deze laatste golf, de N<sub>1</sub>, weerspiegelt de aankomst van de toontjes in het brein en in beide gevallen is deze gelijk. De toontjes worden derhalve zelf niet versterkt of verzwakt door de mate van attentie. Maar wat er wel gebeurt, is dat de hersencellen, vóór en na aankomst van de stimulusgebonden activiteit een langdurige remming vertonen in de attentieconditie. Dit laat die grote positieve golf zien. De interpretatie hiervan is dat irrelevante informatie verzwakt wordt in deze conditie en de signaal-ruisverhouding daardoor beter wordt. Zo wordt de activiteit die door de stimulus opgewekt wordt, opvallender. Dit houdt in dat het proces van attentie niet werkt via een versterking van het opgewekte signaal, maar juist door een onderdrukking van de onbelangrijke activiteit in de zenuwcellen, waardoor de relevante informatie benadrukt wordt. Dit fraaie onderdrukkingsmechanisme lijkt veel op het 'gating' mechanisme van slaap.

#### ONBEWUSTE STIMULUSVERWERKING

De slaap wordt gekenmerkt door een verlaagd bewustzijn. In die zin heeft ook absence epilepsie veel weg van slaap. In beide toestanden is het bewustzijn vergelijkbaar verlaagd en is er geen bewuste waarneming meer. Bij absence epilepsie spreken we niet voor niets van absences, want het wakend bewustzijn wordt even verlaagd: de mens is letterlijk even absent. Echter tijdens de slaap hoort deze absentie erbij en het is zelfs een kenmerk van slaap. Maar ofschoon we er ons niet bewust van zijn, is er tijdens de slaap sprake van onbewuste waarneming: doorlopend en voortdurend blijven we binnenkomende informatie evalueren. Wij worden bijvoorbeeld veel eerder gewekt door een prikkel die voor ons van belang is, bijvoorbeeld van het prille geluid van een pasgeboren baby, waarvan de moeder meteen wakker wordt, of van een brandlucht, of van gestommel in de huiskamer. Stimuli die ons mogelijk waarschuwen voor gevaar.

Bij mijn laatste bezoek aan Indonesië sliep ik in het Ethnic Hotel in Bandung. In het holst van de nacht schoot ik wakker, maar waarvan? Een heel zacht geritsel trok mijn aandacht. Zaten er soms muizen of kakkerlakken in mijn kamer? Maar nee, de

airco lekte en druppeltjes vielen op een bamboematje. De intensiteit is niet te vergelijken met het gezoem van de airco, het luide tikken van een klok en het geruis van een tropische bui buiten: daar slaap ik gewoon doorheen. Maar niet door dat hele zachte gespetter, want dat is een vreemd geluid en dat hoort niet, net als een lekkende kraan, waar veel mensen geërgerd wakker van worden of door vliegtuiglawaai, ook al is het nog zo minimaal <sup>31</sup>. Mensen worden heel makkelijk wakker van stimuli die een betekenis hebben, zowel positief als negatief, ook al zijn die stimuli nog zo zwak. Zo iets is ook tijdens absence epilepsie het geval: ook deze toestand kan opgeheven worden door een relevante stimulus. Een absence aanval kan gecoupeerd worden door een betekenisvolle stimulus aan het epileptische brein aan te bieden <sup>32</sup>; dit fenomeen is experimenteel aangetoond door PhD-student Pim Drinkenburg. Als praktisch therapeuticum is dit wellicht niet zo van belang, maar theoretisch wel.



Figuur 20. Hypnos en Thanatos dragen de dodelijk gewonde halfgod Sarpedon, de zoon van oppergod Zeus, onder begeleiding van de god Hermes, naar zijn rustplaats. Het sterfelijke deel van Sarpedon is dood, terwijl het goddelijke deel slaapt. Dit is een afbeelding op een Griekse vaas, die zo rond 515 voor Christus vervaardigd is en zich nu bevindt in het Metropolitan Museum of Art te New York. (Onlangs is deze Euphronios-krater, van Grieks-Etruskische oorsprong, van New York naar de plaats van herkomst, Italië, verhuisd.)

Want wat betekent dit nu eigenlijk? Een en ander betekent dat een onbewust brein, in een toestand van slaap dan wel in een toestand van absence epilepsie, toch in staat is om externe prikkels op de een of andere manier te evalueren. Er wordt, zij het onbewust, aan verwerking van informatie gedaan, ofschoon er dankzij het 'gating' proces toch een sterk gereduceerde informatie binnenkomt, terwijl ook de activiteit van het brein zo anders is, door de remmingen die er dan optreden. Maar als uitwendige prikkels aan een evaluatie worden onderworpen, lijkt het geen speculatieve veronderstelling dat een en ander ook voor inwendige prikkels geldt. Wellicht zijn deze uit het geheugen afkomstig en een resultaat van deze evaluatie zou kunnen zijn, dat deze informatie dan beter beklijft. Het lijkt dan net zo dat slaap, als eerder verondersteld, door een hernieuwde stimulus-evaluatie gunstig is voor geheugenprocessen. Het nader bestuderen van dat onbewuste evaluatiemechanisme zou mogelijk licht kunnen werpen op onbewuste hersenprocessen. En het wordt meer en meer duidelijk dat onbewuste processen belangrijker voor ons handelen zijn dan bewuste. Ik eindig dan ook met de stelling dat slaap een venster zou kunnen vormen om onbewuste breinprocessen nader te onderzoeken. Tijdens de slaap zijn immers de bewuste breinprocessen stopgezet en domineren de onbewuste, die soms zelfs tevoorschijn komen. Slaap zou daarmee een vehikel kunnen zijn om onbewuste waarneming en onbewuste processen beter te kunnen doorgronden. Het ergens een nachtje over slapen, heeft daarmee betekenis gekregen!

#### WOORDEN VAN DANK

Over Hypnos alsook over Thanatos is veel meer te vertellen (Figuur 20), maar de tijd is beperkt en ik wil het hierbij laten. Graag wil ik nu mijn woorden van dank gaan uitspreken.

Eerst aan de Radboud Universiteit Nijmegen, eerder de Katholieke Universiteit Nijmegen, een instituut waar ik toch verknocht aan ben geraakt. Aan de Faculteit Natuurwetenschappen, Wiskunde & Informatica, alwaar ik mijn opleiding tot bioloog heb ontvangen; aan de Faculteit der Medische Wetenschappen, waar ik onder leiding van prof. Ton Vendrik, mijn promotieonderzoek verricht heb; en vooral aan de Faculteit der Sociale Wetenschappen waar ik vanaf januari 1972 werkzaam ben geweest. Op vele posities, maar steeds aan de afdeling Biologische Psychologie, eerder de afdeling Vergelijkende en Fysiologische Psychologie, onder leiding van collega prof. Jo Vossen, die mij heel lang geleden aangenomen heeft.

Dank aan de leden van deze afdeling, die ik niet allen met naam hier zal noemen, slechts collega proximus Gilles van Luijtelaar, met wie ik vele experimenten verricht heb.

Dank aan mijn promovendi, van wie ik meestal meer geleerd heb, zo lijkt het mij althans, dan zij van mij.

Dank aan het onderzoeksinstituut NICI (prof. Charles de Weert en prof. Herbert Schriefers), waar de afdeling Biologische Psychologie deel van uitmaakt.

Dank aan het Onderwijsinstituut Psychologie en Cognitiewetenschap, waar ik jarenlang directeur van mocht zijn.

Dank aan het Faculteitsbureau Sociale Wetenschappen, waar je toch zo afhankelijk van bent.

Dank aan de vele, vele studenten die trouw mijn colleges en seminars hebben gevolgd en mijn al dan niet gerechtvaardigde kritiek hebben geslikt.

Dank aan de Nederlandse Vereniging voor Slaap-Waak Onderzoek (nswO) (prof. Gerard Kerkhof), waarvan ik jarenlang voorzitter mocht zijn.

Dank aan de dierexperimenten commissie (DEC), nu onder leiding van ir. Katrien de Vos, met vele waardevolle dierethische discussies en kwesties.

Voorts heb ik als adviseur bij vele bedrijven en instituties op mogen treden: vooral bij farmaceutische bedrijven als Organon, Janssen Farmaceutica, Hoffman La Roche, Solvay Duphar en Sanofi Synthélabo. Vervolgens zijn er de buitenbeentjes als het industriële concern Stork in Boxmeer, de kussenfabrikant Jade in Deventer en de EBIA (de European Bedding Industry Association) te Brussel.

Ook heb ik het grote genoegen om 'visiting professor' te zijn aan de Uniwersytet Jagielloński te Kraków (Polen) en de Atma Jaya Katolik Universitas te Jakarta (Indonesië), alwaar ik deze rede voor een goed deel geschreven heb – en u begrijpt nu waar de warmte en mystiek die doorklinkt in deze rede vandaan komt. Gelukkig hebben zij niet de strenge regels die hier gelden voor je vijfenzestigste verjaardag! Met deze twee instituties zeg ik ook dank aan mijn vele andere internationale contacten, vele in Oost-Europa en Indonesië, maar ook in Spanje, Turkije, Engeland, België en Duitsland.

Tenslotte zeg ik dank aan Maria, en aan mijn nazaten Leonne, Hans en Twan en hun partners, en natuurlijk aan het vijftal kleine en grote meiden, die mij meer en meer bewust maken van het feit dat er naast een wetenschappelijk leven ook nog een ander leven is. En daar is het nu tijd voor!

*Ik heb gezegd.*

## REFERENTIES

- 1 Kader, I. 'Und es lösten die Glieder.....Hypnos, Thanatos, Eros'. In: *Süsser Schlummer: der Schlaf in der Kunst* (Ed. E. Oehring). Salzburg: Residenzgalerie Salzburg, 2006
- 2 Coenen, A., Zajachivsky, O., Bilski, R. 'In the footsteps of Beck: the desynchronization of the electroencephalogram'. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 106, 330-335, 1998
- 3 Coenen, A., Smit, A., van Lier, H., van Oijen, G., Drinkenburg, P. 'Recording the EEG in humans and animals'. In: *Essentials and applications of EEG research in preclinical and clinical pharmacology*. Edited by Drinkenburg, W.H.I.M., Ruigt, G.S.F., Jobert, M., IPEG, Berlin: Unipublish Verlag für Studium und Praxis, 25-40, 2004
- 4 Coenen, A.M.L. *In Morpheus' armen*. Assen: van Gorcum, 1985
- 5 Aristoteles, *Over het geheugen, de slaap en de droom*. Historische Uitgeverij, Groningen, Nederlandse vertaling: Ph. van der Eijk, 2003
- 6 Coenen, A.M.L. 'REM slaap bij de rat'. In: Bonarius, J., Everaerd, W., Verbaten, M. (Eds): *Psychologie in Nederland*, 1985. Swets & Zeitlinger, Lisse, 34-45, 1986
- 7 Coenen, A.M.L. 'Frequency analysis of rat hippocampal electrical activity'. *Physiology and Behavior* 14: 391-394, 1975.
- 8 Luijtelaa, G. van, Coenen, A. 'The behavioural pharmacology of sleep'. In: *Methods in behavioral pharmacology*, F. van Haaren (Ed.), Elsevier Science Publishers, 575-602, 1993
- 9 Luijtelaa, G. van *Paradoxical sleep: deprivation studies revisited*. Thesis Universiteit Nijmegen, 1986
- 10 Hulzen, Z.J.M. van *Paradoxical sleep deprivation and information processing in the rat*. Thesis Universiteit Nijmegen, 1986
- 11 Coenen, A. 'Where is the classic interference theory for sleep and memory?' *Behavioral and Brain Sciences* 28: 67-68, 2005
- 12 Luijtelaa, E.L.J.M. van, Coenen, A.M.L. 'Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats'. *Neuroscience Letters* 70: 393-397, 1986.
- 13 Coenen, A.M.L., Drinkenburg, W.H.I.M., Inoue, M., Luijtelaa, E.L.J.M. van 'Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/Rij strain of rats'. *Epilepsy Research* 12: 75-86, 1002
- 14 Coenen, A.M.L., Luijtelaa, E.L.J.M. van 'Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats'. *Behavior Genetics* 33: 635-655, 2003
- 15 Meeren, H.K.M., Pijn, J.P.M., Luijtelaa, E.L.J.M. van, Coenen, A.M.L., Lopes da Silva, F.H. 'Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats'. *Journal of Neuroscience* 22: 1480-1495, 2002
- 16 Meeren, H., Luijtelaa, G. van, Lopes da Silva, F., Coenen, A.: 'Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory'. *Archives of Neurology* 62: 371-376, 2005
- 17 Coenen, A.M.L., Drinkenburg, W.H.I.M., Hoenderken, R. and Luijtelaa, E.L.J.M. van 'Carbon dioxide euthanasia in rats: oxygen supplementation minimizes signs of agitation and asphyxia'. *Laboratory Animals*, 29, 262-268, 1995
- 18 Coenen, A., Smit, A., Zhonghua Li, Luijtelaa, G. van 'Gas mixtures for anaesthesia and euthanasia in broiler chickens'. *World's Poultry Science Journal* 56: 225 - 234, 2000.

- 19 McKeegan, D.M.F., McIntyre, J.A., Demmers, T.G.M., Lowe, J.C., Wathes, C.M., Broek, P.L.C. van den, Coenen, A.M.L., Gentle, M.J. 'Physiological and behavioural responses of broilers to controlled atmosphere stunning: implications for welfare'. *Animal Welfare* 16: 409-426, 2007
- 20 Coenen, A.M.L., Lankhaar J., Lowe, J., McKeegan, D. 'Remote monitoring of EEG, ECG and behaviour during controlled atmosphere stunning (CAS) in broilers: implications for welfare' (submitted to *Poultry Science*)
- 21 Coenen, A., Prinz, S., Oijen, G. van, Bessei, W. 'A non-invasive technique for measuring the electroencephalogram in a fast way: the 'chicken EEG clamp' (CHEC)'. *Archiv für Geflügelkunde* 71: 45-47, 2007
- 22 Prinz, S., Oijen, G. van, Bessei, W., Ehinger, F., Coenen, A. 'Effects of DC and AC electrical stunning on the electroencephalogram of broilers'. *Archiv für Geflügelkunde* (accepted)
- 23 Holm, P., Fletcher, D.L. 'Antemortem holding temperatures and broiler breast meat quality'. *Journal of Applied Poultry Research* 6: 180-184, 1997
- 24 MacDougall, D. 'The soul: hypothesis concerning soul substance together with experimental evidence of the existence of such substance' *American Medicine*: April 1907
- 25 Duveen, D.I. 'Antoine-Laurent Lavoisier'. *Encyclopaedia Britannica*. 15<sup>th</sup> ed., 1995
- 26 Coenen, A.M.L. and Vendrik, A.J.H. 'Determination of the transfer ratio of cat's geniculate neurons through quasi-intracellular recordings and the relation with the level of alertness'. *Experimental Brain Research* 14: 227-242, 1972.
- 27 Coenen, A.M.L. 'Neuronal activities underlying the electroencephalogram and evoked potentials of sleeping and waking: implications for information processing'. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 19, 447-463, 1995
- 28 Coenen, A.M.L. 'Neuronal phenomena associated with vigilance and consciousness: From cellular mechanisms to electroencephalographic patterns'. *Consciousness and Cognition* 7, 42-53, 1998
- 29 Coenen, A. 'Modelling of auditory evoked potentials of human sleep-wake states'. In: *Sleep Research and Sleep Medicine Societies*, Kumar, V.M., Mallick, H.N. (eds.), Medimond International Proceedings, 109-114, 2005
- 30 Coenen, A.M.L., Hengeveld, Y. 'Attention enhances positivity in auditory evoked potentials: evidence for an inhibitory process facilitating stimulus saliency'. *Sleep-Wake Research in the Netherlands* 16: 39-42, 2006
- 31 Coenen, A.M.L., Drinkenburg, W.H.I.M. 'Animal models for information processing during sleep' *International Journal of Psychophysiology* 46: 163-175, 2002
- 32 Drinkenburg, W.H.I.M., Luijcklaar, E.L.J.M. van and Coenen, A.M.L. 'Information processing during aberrant electroencephalographic activity in rats: motor responses and stimulus evaluation'. In: Bonke, B., Bovill, J.G., Moerman, N. (Eds) *Memory and Awareness in Anesthesia III*. Assen: van Gorcum, 1996

Aan Saskia van Uum en Tineke van Rijn ben ik dank verschuldigd voor hun hulp bij het persklaar maken van dit manuscript.